

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-217981

(43) 公開日 平成4年(1992)8月7日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 1 4 A	8829-4C		
// A 6 1 K 31/435	A B E	7252-4C		
31/44	A B G	7252-4C		
31/535		7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1 (全 18 頁)

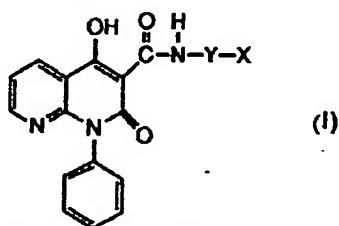
(21) 出願番号 特願平3-79280  
 (22) 出願日 平成3年(1991)4月11日  
 (31) 優先権主張番号 特願平2-100006  
 (32) 優先日 平2(1990)4月16日  
 (33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001029  
 協和醗酵工業株式会社  
 東京都千代田区大手町1丁目6番1号  
 (72) 発明者 鈴木 文夫  
 静岡県三島市富士見台18-4  
 (72) 発明者 黒田 武志  
 静岡県駿東郡長泉町下土狩1407  
 (72) 発明者 大森 健守  
 静岡県三島市芙蓉台2-14-3  
 (72) 発明者 田村 忠史  
 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188  
 (72) 発明者 細江 久  
 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

(54) 【発明の名称】 1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体

(57) 【要約】

【構成】 式 (I)



〔式中、Xは水素、低級アルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環式化合物等を表わし、Yは単結合またはアルキレンを表わす〕で表わされるナフチリジン誘導体または薬理上許容される塩。

【効果】 この化合物は抗炎症活性を有する。

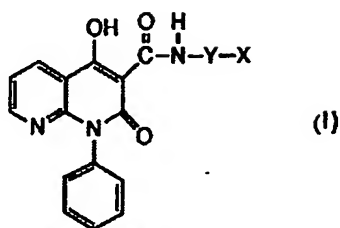
1

2

【特許請求の範囲】

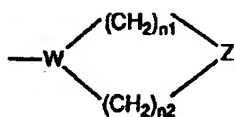
【請求項1】 式(1)

【化1】

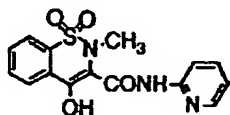


【式中、Xは水素、低級アルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、 $-NR^1R^2$  (式中、 $R^1$  および  $R^2$  は同一または異なって水素または低級アルキルを表わす)、

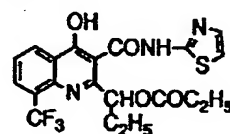
【化2】



【式中、WはNまたはCHを表わし、Zは単結合、酸素または  $N-R^3$  (式中、 $R^3$  は水素、低級アルキルまたはベンジルを表わす) を表わし、 $n_1$  および  $n_2$  はそれぞれ\*



Piroxicam

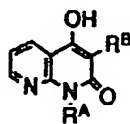


RU-43526

【0004】本発明に関連して、4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2-オン誘導体としては、下式において

【0005】

【化4】



【0006】 $R^A$  がフェニルで  $R^B$  がニトロを示し、抗アレルギー作用を有している化合物が特開昭52-36694号公報に、また抗潰瘍作用を有し  $R^A$  がフェニルで  $R^B$  がブチルである化合物(Sch 12223) がJ. Pharm. Exp. Ther., 246, 578(1988) に記載されている。同じく抗潰瘍作用を示し、 $R^A$  がアルキル、アラルキル等で、 $R^B$  がカルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N-アルコシカルバモイル等である化合物が米国特許第4,215,123号に、また  $R^A$  がアルキル等で、 $R^B$  がエトキシカルボニルである化合物がJ. Med. Chem., 30, 2270(1987)にそれぞれ記載されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、4-ヒドロキシ-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2-オン

\*1~3の整数を表わす) または置換もしくは非置換のチアゾリニルを表わし、Yは単結合またはアルキレンを表わす) で表わされるナフチリジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

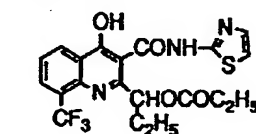
【産業上の利用分野】本発明は、抗炎症作用を有し、リウマチ様関節炎治療に有用な新規1,8-ナフチリジン-2-オン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】人口の3~4%を冒しているリウマチ様関節炎は関節の炎症および痛みが特徴である。リウマチ様関節炎の病因は完全には解明されていないが、ステロイド系および非ステロイド系抗炎症剤による治療が、この病気の症候を軽減するために使用されている。非ステロイド系抗炎症剤としては、例えばピロキシカム(piroxicam) (米国特許第3,591,584号) あるいはRU-43526 [J. Med. Chem., 31, 1453(1988)] 等が知られている。

【0003】

【化3】



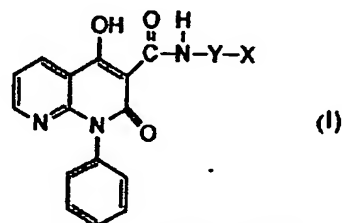
オン類の3位に置換もしくは非置換のカルバモイル基を有した化合物が優れた抗炎症作用を示すという知見のもとに、新規ナフチリジン誘導体を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は一般式(1)

【0009】

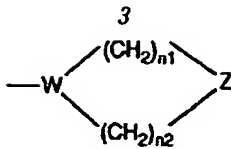
【化5】



【0010】【式中、Xは水素、低級アルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、 $-NR^1R^2$  (式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって水素または低級アルキルを表わす)、

【0011】

【化6】



【0012】(式中、WはNまたはCHを表わし、Zは単結合、酸素またはN-R<sup>3</sup> (式中、R<sup>3</sup> は水素、低級アルキルまたはベンジルを表わす) を表わし、n1およびn2はそれぞれ1~3の整数を表わす) または置換もしくは非置換のチアゾリニルを表わし、Yは単結合またはアルキレンを表わす) で表わされるナフチリジン誘導体またはその薬理上許容される塩に関する。

【0013】式(I)の各基の定義において、低級アルキルは直鎖または分岐状の炭素数1~6のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が包含される。アラルキルは、炭素数7~20の例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等が、またアリールとしては例えばフェニル、ナフチル等がそれぞれ包含される。芳香族複素環基としては、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル等が例示される。アルキレンは直鎖または分岐状の炭素数1~6の、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、エチルエチレン、プロピレン等が包含される。アリール、芳香族複素環基およびチアゾリニルにおける置換基は、同一または異なって置換数1~2の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ等が例示され、低級アルキルおよび低級アルコキシにおけるアルキル部分は、前記低級アルキルの定義と同じであり、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子があげられる。

【0014】化合物(I)の塩は、薬理上許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

【0015】化合物(I)の薬理上許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理上許容される金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩のほか、アルミニウム塩、亜鉛塩もあげられ、薬理上許容される有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩、薬理上許容されるアミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩が

あげられる。

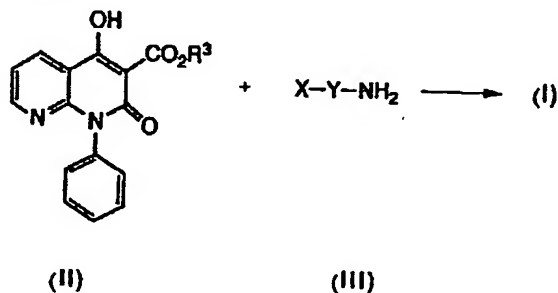
【0016】つぎに化合物(I)の製造法について説明する。なお、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等の手段に付すことにより容易に実施することができる。

#### 【0017】製法1

化合物(I)は、化合物(II)と化合物(III)とを必要により塩基の存在下に反応させることにより得ることができる。

#### 【0018】

#### 【化7】



【0019】(式中、R<sup>3</sup> は低級アルキルを表わし、XおよびYは前記と同義である) ここで、低級アルキルとは前記低級アルキルの定義と同じである。

【0020】反応に使用される塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩類、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類、トリエチルアミン等のアルキルアミン類があげられる。

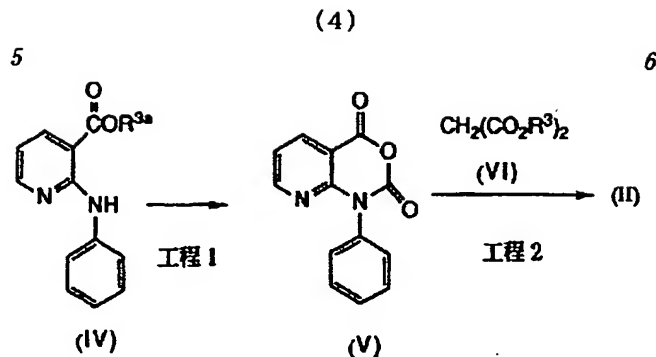
【0021】反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、メタノール、エタノール等のアルコール類、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド等の反応に関与しないものが単独もしくは混合して使用される。反応は0~300℃で10分~24時間で終了する。

【0022】化合物(II)は、例えば以下に示す方法AあるいはBに示す反応工程に従い得ることができる。

#### 【方法A】

#### 【0023】

#### 【化8】



【0024】(式中、 $\text{R}^3$  は前記と同義であり、 $\text{R}^3$  は  $\text{R}^2$  の定義と同じである)

【0025】原料化合物 (IV) は、公知の方法 [J. Org. Chem., 39, 1803(1974)] もしくはそれに準じて合成することができる。

【0026】(工程1) 化合物 (V) は、必要により溶媒中、化合物 (IV) とホスゲン、トリホスゲンまたはトリクロロメチルクロロホルメート (TCF) とを反応させることにより得ることができる。

【0027】反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、トルエン、ヘキサン\*

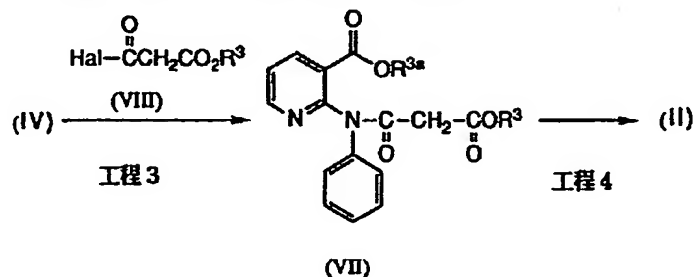
\*等の炭化水素類、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類等の反応に関与しないものが、単独もしくは混合して使用される。反応は0~200℃で5分~24時間で終了する。

【0028】(工程2) 化合物 (II) は、化合物 (V) と化合物 (VI) とを塩基の存在下、必要により溶媒中反応させることにより得ることができる。反応溶媒、塩基等は製法1に記載したものが同様に適用される。

【0029】〔方法B〕

【0030】

〔化9〕



【0031】(式中、Hal はハロゲン原子を表わし、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^2$  は前記と同義である) なお、ハロゲン原子とは塩素、臭素、ヨウ素を表わす。

【0032】(工程3) 化合物 (VII) は、化合物 (IV) と化合物 (VIII) とを塩基の存在下、必要により溶媒中反応させることにより得ることができる。反応溶媒、塩基等は製法1に記載したものが同様に適用される。

【0033】(工程4) 化合物 (II) は、化合物 (VII) を※

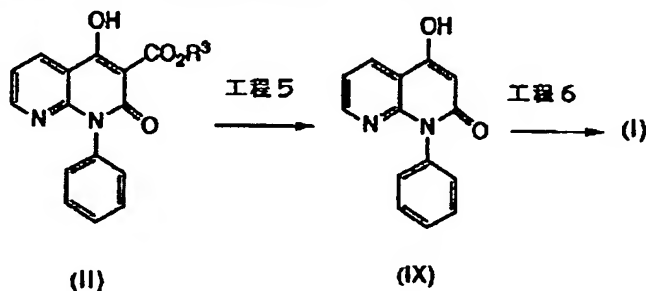
※必要により溶媒中、塩基で処理することにより得ることができる。反応溶媒、塩基等は、製法1に記載したものが同様に適用される。

【0034】製法2

化合物 (I) は、次の反応工程に従い得ることもできる。

【0035】

〔化10〕



【0036】(式中、 $\text{R}^3$  は前記と同義である)

【0037】(工程5) 化合物 (IX) は、化合物 (II) をアルカリ存在下溶媒中加熱することにより得ることができる。

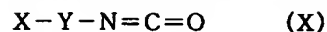
【0038】アルカリとしては、例えば水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸塩類、炭酸カリウム等のアルカ

リ金属炭酸塩類、重炭酸カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩類等があげられる。

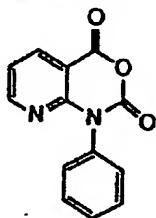
【0039】反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等が単独もしくは混合して使用される。反応は、30~200℃で5分~24時間で終了する。

【0040】(工程6)

化合物(I)は、化合物(IX)と式(X)



(式中、XおよびYは前記と同義である)で表わされる化合物(X)とを必要により塩基の存在下に反応させることにより得ることができる。反応溶媒、塩基等は製法\*



(V)

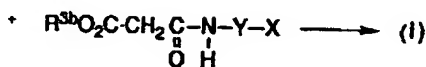
\* 1に記載したものが同様に適用される。

【0041】製法3

化合物(I)は次の反応工程に従い得ることもできる。

【0042】

【化11】



(XI)

【0043】(式中、 $R^3$ は $R^1$ の定義と同じであり、XおよびYは前記と同義である)

【0044】化合物(I)は、化合物(V)と化合物(XI)を、塩基の存在下反応させることにより得ることができる。反応溶媒、塩基等は製法1に記載したものが同様に適用される。

20

【0045】上述した製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

【0046】化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

30

【0047】また、化合物(I)およびその薬理上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

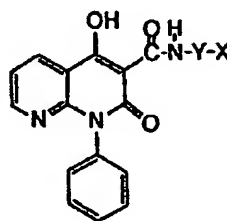
【0048】化合物(I)の具体例を第1表に示す。なお、表中の化合物番号は後述する実施例番号に対応している。

【0049】

【表1】

40


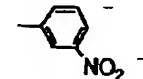

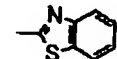

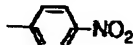
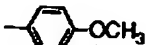

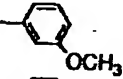
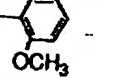

第1表



化合物番号	-Y-X
1	$-(CH_2)_3CH_3$
2	$-CH_3$
3	$-CH_2$ (phenyl ring)
4	(pyridine ring)
5	(pyridine ring)
6	$-N(CH_3)_2$
7	$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$
8	(phenyl ring with Cl)
9	(phenyl ring with CH <sub>3</sub> )

【0050】

【表2】

化合物番号	-Y-X
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

【0051】

【表3】

化合物番号	-Y-X
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

\*【0052】次に、代表的な化合物(1)の薬理作用について、試験例で説明する。

【0053】試験例1

カラゲニン足浮腫に対する影響

【0054】体重 150~160gのWister系雄性ラットを、一群3~5匹として実験に用いた。ラットの右後肢足の容積をラット後肢足腫容積測定装置(TK-101;ユニコム社)で測定した後、試験化合物100mg/kgを経口投与した。試験化合物投与1時間後に1%カラゲニン(入-カラゲニン;PICNIN-A (\*、以下商品名を示す)還元化学) 0.1mlを右後肢足踵皮下に注射した。カラゲニン注射3時間後に右後肢足の容積を再測定し次式(1)に従い浮腫率を求めた。

【0055】

【数1】

$$\text{浮腫率(\%)} = \frac{V_t - V_o}{V_o} \times 100 \quad (1)$$

【0056】 $V_t$ : カラゲニン投与3時間後の右後肢足容積

※抑制率は、下式(2)に従い算出した。

【0057】

$V_o$ : カラゲニン投与前の右後肢足容積

※【数2】

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{Swc - Swt}{Swc} \times 100 \quad (2)$$

【0058】 $Swt$ : 試験化合物投与群の浮腫率

$Swc$ : 対照群(生理食塩水投与群)の浮腫率

結果を第2表に示した。

【0059】試験例2

Zymosan 足浮腫に対する影響

【0060】1%カラゲニンの代わりに1% Zymosan (Zymosan A ; シグマ社)を用い、浮腫惹起物質投与後足容積再測定までの時間を3時間から4時間に代える以外は試験例1の方法に準じて実験を行った。また浮腫率および足浮腫の抑制率も試験例1に示した式に従って算出した。結果を第2表に示した。

40 【0061】試験例3

アラキドン酸足浮腫に対する影響

【0062】1%カラゲニンの代わりに0.5%アラキドン酸を用い、浮腫惹起物質投与後足容積再測定までの時間を3時間から1時間に代える以外は試験例1の方法に準じて実験を行った。また浮腫率および足浮腫の抑制率も試験例1に示した式に従って算出した。結果を第2表に示した。

【0063】

【表4】

化合物 番 号	抑 制 率 ( % )		
	試験例 1	試験例 2	試験例 3
1		20.5	
4	40.0	37.8	34.9
5	38.5	38.4	48.0
6	31.7	27.3	
7	23.2		
9	25.2		
19	34.2		
22			33.4
23	22.7	22.2	
28	27.3		41.8
29			33.3

## 【0064】試験例4

III型 アレルギー反応ラット胸膜炎に対する影響

【0065】1. ウサギ抗卵白アルブミン(OA)IgG 画分の調製

江田ら〔日薬理誌, 66巻, 237頁(1970年)〕の方法であらかじめ作成したウサギ抗OA血清から次のような方法でIgGを精製した。抗OA血清に血清に対して1/2容量の飽和硫酸アンモニウム溶液を加え4℃で1時間放置した後、遠心分離(3,000rpm, 30分, 4℃)した。沈澱をDulbeccoのリン酸緩衝液に溶解した後、再度同様の硫酸分画を3回行い、IgG画分を採取した。

【0066】2. III型アレルギー性ラット胸膜炎モデル  
Wistar系雄性ラット(225~250g)を数日間予備飼育した後、一晚絶食させて実験に用いた。試験化合物100mg/kgを経口投与した後、30分後にエーテル麻\*

\* 酔下でウサギ抗OA—IgG溶液(5mg protein/ml)0.2mlを胸腔内に注入した。IgG投与30分後にOA(albumin egg grade III; Sigma 社)を静脈内投与し胸膜炎を惹起し、その2時間後にEvans blue 25mg/kgを静脈内投与した。胸膜炎惹起4時間30分後に放血致死させた。

【0067】胸腔内浸出液を採取し、胸腔内浸出液量を測定した。胸腔内をさらに5mlの生理食塩水で洗浄し、先の胸腔内浸出液に加え、この混合溶液中の遊走細胞数および胸腔内浸出液中の漏出色素量を625nmの吸光度で測定した〔Agent Actions, 25, 326(1988)〕。胸腔内浸出液量、胸腔内遊走細胞数、胸腔内漏出色素量の抑制量は次式(3)より算出した。

【0068】

【数3】

$$\text{抑制率 (\%)} = \left( 100 - \frac{\text{S.V.} - \text{N.V.}}{\text{P.V.} - \text{N.V.}} \right) \times 100 \text{ --- (3)}$$

【0069】S.V. : 試験化合物投与群

N.V. : 胸膜炎非惹起群

P.V. : 胸膜炎惹起試験化合物非投与群

結果を第3表に示した。

【0070】

【表5】



第 3 表

化合物 番 号	抑 制 率 (%)		
	胸腔内浸出 液量	胸腔内浸出液中の 漏出色素量	胸腔内遊走 細胞数
2	27.2	28.3	
4	75.3	54.4	30.5
5	100.0	66.5	58.6
8			21.7
9	27.3		28.5
11	22.1	37.2	
12		24.0	
13	28.9	25.8	
16			25.4
17	22.4		21.5
18	28.9		22.1
19			26.8
21	32.4	50.2	22.1
22	89.2	51.0	34.8
23	24.0	43.2	26.7
24	29.7	32.1	
27		23.6	

## 【0071】試験例5

急性毒性

【0072】試験化合物をdd-系マウス雄体重20~25gに対し腹腔内(i.p.)または経口(p.o.)投与し

た。MLD(最小致死量)は投与7日後の死亡率を測定し判定した。結果を第4表に示した。

【0073】

【表6】

急性毒性 (M L D : mg/kg)		
化合物	P.O.	i.p.
4	> 300	> 100
5	> 300	> 100
6	> 300	> 100
7	> 300	> 100
9	> 300	> 100
11	> 300	> 100
19	> 300	> 100
22	> 300	> 100
23	> 300	> 100
28	> 300	> 100
29	> 300	> 100

【0074】慢性関節リウマチは、免疫複合体 (III型アレルギー) による組織障害等に由来すると考えられている。従って、本発明化合物は試験例1~4に見られるように、従来の抗炎症作用およびIII型アレルギーを抑制することにより、リウマチに有効性を示すと期待される。

【0075】化合物 (I) またはその薬理上許容される塩はそのままあるいは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は活性成分として、有効な 30 量の化合物 (I) またはその薬理上許容される塩を薬理上許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、経口的または注射による投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

【0076】経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容しうる担体を使用できる。たとえば懸濁剤およびシロップのような経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトースなどの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、 40 大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤および錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトールなどの賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの表面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。錠剤およびカプセ

ル剤は投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。

【0077】また注射用の溶液は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物から成る担体を用いて調製することができる。

【0078】化合物 (I) もしくはその薬理的に許容される塩の有効容量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、通常1日当り、1~1,000mg /人を1~4回に分けて投与するのが好ましい。

【0079】以下に、本発明の実施例、参考例および製剤例を示す。

【0080】

【実施例】

【0081】実施例1

N-(n-ブチル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物1)

【0082】参考例2で得られる化合物IIa 7.5g (0.051mol) とn-ブチルアミン0.27ml (0.015mol) にキシレン30mlを加え2時間加熱還流した。溶液を室温まで冷却し、析出した結晶を濾取した。結晶に酢酸エチル150mlを加え1時間攪拌後、再び濾取した。結晶をエタノール-水で再結晶することにより化合物1を無色結晶として1.1g (収率62%) 得た。

【0083】融点: 181~184℃ (エタノール-水)

MS(EI)m/e; 337(M<sup>+</sup>), 294, 265

50 NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δppm; 9.40(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.6

2(1H, dd, J=4, 2Hz), 7.75 ~ 7.96(4H, m), 7.43 ~ 7.62(2H, m), 3.63(2H, t, J=7Hz), 1.65 ~ 1.84(2H, m), 1.40 ~ 1.57(2H, m), 1.04(3H, t, J=7Hz)

\*IR(KBr錠剤)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1622, 1554  
元素分析;  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$  として

計算値(%) C: 67.64 H: 5.67 N: 12.45  
実測値(%) C: 67.83 H: 5.96 N: 12.40

#### 【0084】実施例2

4-ヒドロキシ-N-メチル-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物2)

※【0086】融点; >300℃ (エタノール)

MS(EI)m/e ; 295(M<sup>+</sup>), 294, 263, 168  
NMR( $\text{CF}_3\text{COOD}$ )  $\delta$ ppm ; 9.40(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.63(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.73 ~ 7.94(4H, m), 7.45 ~ 7.58(2H, m)

【0085】n-ブチルアミンに代えメチルアミンを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物2を得た (収率70%)。

IR(KBr錠剤)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1629, 1595, 1553  
※ 元素分析;  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$  として

計算値(%) C: 65.08 H: 4.44 N: 14.23  
実測値(%) C: 65.29 H: 4.26 N: 14.18

#### 【0087】実施例3

N-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物3)

★キシード水

MS(EI)m/e ; 371(M<sup>+</sup>), 265  
NMR( $\text{CF}_3\text{COOD}$ )  $\delta$ ppm ; 9.40(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.63(1H, dd, J=4, 2Hz), 7.90(1H, dd, J=8, 4Hz), 7.75 ~ 7.86(3H, m), 7.46 ~ 7.58(2H, m), 7.30 ~ 7.6(5H, m), 4.77(2H, s)

【0088】n-ブチルアミンに代えベンジルアミンを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物3を得た (収率66%)。

IR(KBr錠剤)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1627, 1582, 1549

【0089】融点: 219 ~ 222℃ (ジメチルスルホ★

元素分析;  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  として

計算値(%) C: 71.15 H: 4.61 N: 11.31  
実測値(%) C: 71.54 H: 4.62 N: 11.22

#### 【0090】実施例4

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-N-(3-ピリジル)-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物4)

☆MS(EI)m/e ; 358(M<sup>+</sup>), 265, 94

NMR( $\text{CF}_3\text{COOD}$ )  $\delta$ ppm ; 9.76(1H, d, J=2Hz), 9.47(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.88 ~ 8.93(1H, m), 8.74(1H, dd, J=6, 2Hz), 8.67(1H, d, J=6Hz), 8.16(1H, dd, J=8, 6Hz), 7.90(1H, dd, J=8, 6Hz), 7.75 ~ 7.92(3H, m), 7.53 ~ 7.57(2H, m)

【0091】n-ブチルアミンに代え3-アミノピリジンを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物4を得た (収率74%)。

IR(KBr錠剤)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1658, 1620, 1542

【0092】融点; >300℃ (ジメチルスルホキシド)

元素分析;  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値(%) C: 66.04 H: 4.05 N: 15.40  
実測値(%) C: 66.21 H: 3.92 N: 15.16

#### 【0093】実施例5

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-N-(4-ピリジル)-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物5)

◆D)

MS(EI)m/e ; 358(M<sup>+</sup>), 357, 265, 263  
NMR( $\text{CF}_3\text{COOD}$ )  $\delta$ ppm ; 9.47(1H, d, J=8Hz), 8.75(1H, dd, J=6Hz), 8.70(2H, d, J=7Hz), 8.53(2H, d, J=7Hz), 7.99(1H, dd, J=8, 6Hz), 7.79 ~ 7.93(3H, m), 7.49 ~ 7.59(2H, m)

【0094】n-ブチルアミンに代え4-アミノピリジンを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物5を得た (収率51%)。

IR(KBr錠剤)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1687, 1589, 1503

【0095】融点; >300℃ (ジメチルスルホキシ★

元素分析;  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$  として

計算値(%) C: 65.07 H: 4.15 N: 15.17  
実測値(%) C: 65.22 H: 3.85 N: 14.93

#### 【0096】実施例6

N-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物6)

ヒドラジンを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物6を得た (収率57%)。

【0098】融点: 239 ~ 240℃ (イソプロピルアルコール-水)

【0097】n-ブチルアミンに代えN,N-ジメチル

MS(EI)m/e ; 324(M<sup>+</sup>), 265, 263

21

22

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm ; 17.36(1H, s), 10.74(1H, s),  
8.51 ~ 8.59(2H, m), 7.49 ~ 7.64(3H, m), 7.20 ~ 7.  
32(3H, m), 2.67(6H, s)

\* IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1626, 1548  
元素分析; C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> として

\*

計算値 (%) C : 62.95 H : 4.97 N : 17.27  
実測値 (%) C : 63.19 H : 5.01 N : 17.09

## 【0099】実施例7

※MS(EI)m/e ; 352(M<sup>+</sup>), 265, 58

N-(2-ジメチルアミノエチル)-4-ヒドロキシ-  
2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-  
3-カルボキサミド (化合物7)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm ; 17.50~17.77(1H, brs), 10.09  
(1H, brs), 8.49~8.56(2H, m), 7.47 ~ 7.62(3H, m),  
7.21 ~ 7.29(3H, m), 3.50 ~ 3.58(2H, m), 2.47~2.52  
(2H, m), 2.25(6H, s)

【0100】n-ブチルアミンに代えN,N-ジメチル  
アミノエチルアミンを用いる以外は実施例1の方法に準  
じて化合物7を得た (収率66%)。

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1657, 1627  
元素分析; C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> として

## 【0101】融点; 240~242℃ (エタノール) ※

計算値 (%) C : 64.76 H : 5.72 N : 15.90  
実測値 (%) C : 64.41 H : 5.87 N : 15.50

## 【0102】実施例8

★キシド-水)

N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-オ  
キソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-  
カルボキサミド (化合物8)

MS(EI)m/e ; 391, 393(M<sup>+</sup>), 265  
NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm ; 9.43(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.6  
9(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.95(1H, dd, J=8, 6Hz), 7.81  
~ 7.88(3H, m), 7.64 (1H, s), 7.52 ~ 7.59(2H, m), 7.  
31 ~ 7.43(3H, m)

【0103】n-ブチルアミンに代え3-クロロアニリ  
ンを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物8を得  
た (収率75%)。

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1660, 1592, 1538  
元素分析; C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として

## 【0104】融点; 295~298℃ (ジメチルスルホ★

計算値 (%) C : 64.38 H : 3.60 N : 10.72  
実測値 (%) C : 64.31 H : 3.16 N : 10.50

## 【0105】実施例9

☆キシド-水)

4-ヒドロキシ-N-(3-メチルフェニル)-2-オ  
キソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-  
カルボキサミド (化合物9)

MS(EI)m/e ; 371(M<sup>+</sup>), 265, 107  
NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm ; 9.43(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.6  
9(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.94(1H, dd, J=8, 6Hz), 7.80  
~ 7.88(3H, m), 7.53 ~ 7.59(2H, m), 7.20 ~ 7.40(4H,  
m), 2.41(3H, s)

【0106】n-ブチルアミンに代えm-トルイジンを  
用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物9を得た  
(収率74%)。

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1660, 1621, 1563  
元素分析; C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として

## 【0107】融点; 299~230℃ (ジメチルスルホ★

計算値 (%) C : 71.15 H : 4.61 N : 11.31  
実測値 (%) C : 71.42 H : 4.43 N : 11.32

## 【0108】実施例10

◆キシド-水)

4-ヒドロキシ-N-(2-メチルフェニル)-2-オ  
キソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-  
カルボキサミド (化合物10)

MS(EI)m/e ; 371(M<sup>+</sup>), 265, 107  
NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm ; 9.44(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.7  
0(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.95(1H, dd, J=8, 6Hz), 7.79  
~ 7.89(3H, m), 7.47 ~ 7.59(3H, m), 7.28 ~ 7.39(3H,  
m), 2.34(3H, s)

【0109】n-ブチルアミンに代えo-トルイジンを  
用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物10を得た  
(収率74%)。

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1658, 1620, 1551  
元素分析; C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として

## 【0110】融点; 280~283℃ (ジメチルスルホ◆

計算値 (%) C : 71.15 H : 4.61 N : 11.30  
実測値 (%) C : 71.31 H : 4.42 N : 11.25

## 【0111】実施例11

ンを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物11を  
得た (収率77%)。

4-ヒドロキシ-N-(3-ニトロフェニル)-2-オ  
キソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-  
カルボキサミド (化合物11)

【0113】融点; >300℃ (ジメチルスルホキシド  
-水)

## 【0112】n-ブチルアミンに代え3-ニトロアニリ 50

MS(EI)m/e ; 402(M<sup>+</sup>), 265, 263

23

24

NMR(CF<sub>3</sub>COOD)  $\delta$  ppm ; 9.45(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.7  
6(1H, t, J=2Hz), 8.71(1H, dd, J=6, 2Hz), 8.24 (1  
H, dd, J=8, 2Hz), 7.91~7.99(2H, m), 7.80 ~7.87(3\*

計算値 (%) C : 62.69 H : 3.51 N : 13.92

実測値 (%) C : 62.97 H : 3.09 N : 13.87

#### 【0114】実施例12

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-N-(2-  
チアゾリル)-1H-1,8-ナフチリジン-3-カル  
ボキサミド (化合物12)

【0115】n-ブチルアミンに代え2-アミノチアゾ  
ールを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物12  
を得た (収率81%)。

【0116】融点; >300℃ (ジメチルホルムアミド※

計算値 (%) C : 59.33 H : 3.32 N : 15.38

実測値 (%) C : 59.76 H : 3.00 N : 15.57

#### 【0117】実施例13

N-(2-ベンゾチアゾリル)-4-ヒドロキシ-2-  
オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-  
カルボキサミド (化合物13)

【0118】n-ブチルアミンに代え2-アミノベンゾ  
チアゾールを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合  
物13を得た (収率51%)。

【0119】融点; >300℃ (ジメチルホルムアミド★

計算値 (%) C : 63.76 H : 3.40 N : 13.52

実測値 (%) C : 63.59 H : 3.01 N : 13.21

#### 【0120】実施例14

N-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-オ  
キソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-  
カルボキサミド (化合物14)

【0121】参考例3で得られる化合物IXa 1.5g (0.  
0063モル) と4-クロロフェニルイソシアネート0.  
85ml (0.006モル) にジメチルスルホキシド20ml  
およびトリエチルアミン0.92ml (0.0066モル) を  
加えて一夜撹拌した。反応溶液を4規定塩酸水溶液15  
0ml中に注入し、析出した結晶を濾取した。結晶を酢酸  
エチル150ml中に加え、30分撹拌し、再び濾取し☆

計算値 (%) C : 64.38 H : 3.60 N : 10.72

実測値 (%) C : 64.19 H : 3.57 N : 10.52

#### 【0123】実施例15

4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)-2-オ  
キソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-  
カルボキサミド (化合物15)

【0124】4-クロロフェニルイソシアネートに代え  
4-ニトロフェニルイソシアネートを用いる以外は実施  
例14の方法に準じて化合物15を得た (収率42  
%)。

【0125】融点; >300℃ (ジメチルスルホキシド  
-水)

MS(EI)m/e ; 402(M<sup>+</sup>), 265, 77

NMR(CF<sub>3</sub>COOD)  $\delta$  ppm ; 9.45(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.7

\*H, m), 7.69(1H, t, J=8Hz), 7.54 ~7.58(2H, m)

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1660, 1548

元素分析; C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> として

※-水)

MS(EI)m/e ; 364(M<sup>+</sup>), 265, 100

NMR(CF<sub>3</sub>COOD)  $\delta$  ppm ; 9.48(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.7

8(1H, dd, J=6, 2Hz), 8.01(1H, dd, J=8, 6Hz), 8.77

~8.90(4H, m), 7.62(1H, d, J=4Hz), 7.52 ~7.56(2H,

m)

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1652, 1620, 1547

元素分析; C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S として

★-水)

MS(EI)m/e ; 414(M<sup>+</sup>), 265, 150

NMR(CF<sub>3</sub>COOD)  $\delta$  ppm ; 9.49(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.8

0(1H, dd, J=6, 2Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H,

dd, J=8, 6Hz), 7.75 ~7.97(6H, m), 7.53 ~7.61(2H,

m)

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1658, 1616, 1532

元素分析; C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S として

☆た。結晶をジメチルスルホキシド-水で再結晶すること  
により、化合物14を無色結晶として1.4g (収率56  
%) 得た。

【0122】融点; 281~286℃ (ジメチルホルム  
アミド-水)

MS(EI)m/e ; 391(M<sup>+</sup>), 265, 127

NMR(CF<sub>3</sub>COOD)  $\delta$  ppm ; 9.43(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.6

9(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.94(1H, dd, J=8, 4Hz), 7.78

~7.87(3H, m), 7.42 ~7.59(6H, m) IR(KBr錠剤) cm

<sup>-1</sup> ; 1660, 1593, 1548

元素分析; C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> として

4(1H, dd, J=6, 2Hz), 8.39(2H, d, J=9Hz), 7.80 ~8.

01(6H, m), 7.50 ~7.67(2H, m)

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1659, 1548, 1511

#### 【0126】実施例16

4-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-2-  
オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-  
カルボキサミド (化合物16)

【0127】4-クロロフェニルイソシアネートに代え  
4-メトキシフェニルイソシアネートを用いる以外は実  
施例14の方法に準じて化合物16を得た (収率42  
%)。

【0128】融点; >300℃ (ジメチルスルホキシド

-水)

MS(EI)m/e ; 387(M<sup>+</sup>), 265, 123NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm ; 9.43(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.6

9(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.94(1H, dd, J=8, 6Hz), 7.80 \*

計算値 (%) C : 68.21 H : 4.42 N : 10.84

実測値 (%) C : 68.18 H : 4.46 N : 10.80

## 【0129】実施例17

4-ヒドロキシ-N-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物17)

【0130】4-クロロフェニルイソシアネートに代え4-メチルフェニルイソシアネートを用いる以外は実施例14の方法に準じて化合物17を得た (収率45%)。

【0131】融点 ; &gt;300℃ (ジメチルスルホキシド※)

計算値 (%) C : 71.14 H : 4.61 N : 11.31

実測値 (%) C : 70.83 H : 4.64 N : 11.17

## 【0132】実施例18

4-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物18)

【0133】4-クロロフェニルイソシアネートに代え3-メトキシフェニルイソシアネートを用いる以外は実施例14の方法に準じて化合物18を得た (収率48%)。

計算値 (%) C : 68.21 H : 4.42 N : 10.85

実測値 (%) C : 67.81 H : 4.39 N : 10.80

## 【0135】実施例19

4-ヒドロキシ-N-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物19)

【0136】4-クロロフェニルイソシアネートに代え2-メトキシフェニルイソシアネートを用いる以外は実施例14の方法に準じて化合物19を得た (収率52%)。

【0137】融点 ; &gt;300℃ (ジメチルスルホキシド☆)

計算値 (%) C : 67.89 H : 4.45 N : 10.80

実測値 (%) C : 67.78 H : 4.43 N : 10.64

## 【0138】実施例20

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,N-ジフェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物20)

【0139】4-クロロフェニルイソシアネートに代えフェニルイソシアネートを用いる以外は実施例14の方法に準じて化合物20を得た (収率50%)。

【0140】融点 ; &gt;300℃ (ジメチルスルホキシド◆)

計算値 (%) C : 70.58 H : 4.23 N : 11.75

実測値 (%) C : 70.31 H : 4.13 N : 11.46

## 【0141】実施例21

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-ヒド

\*~7.92(3H, m), 7.45~7.66(4H, m), 7.08~7.23(2H, m)

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1657, 1602, 1554元素分析 ; C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> として

※-水)

MS(EI)m/e ; 371(M<sup>+</sup>), 265, 107NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm ; 9.43(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.6

10 8(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.94(1H, dd, J=8, 6Hz), 7.76

~7.91(3H, m), 7.50~7.64(2H, m), 7.27~7.41(4H, m), 2.40(3H, s)

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1658, 1598, 1550元素分析 ; C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> として

★【0134】融点 ; 275~280℃ (ジメチルスルホキシド-水)

20 MS(EI)m/e ; 387(M<sup>+</sup>), 265, 123NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm ; 9.44(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.6

9(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.94(1H, dd, J=8, 6Hz), 7.78

~7.90(4H, m), 7.32~7.62(5H, m), 4.04(3H, s)

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1656, 1593, 1549★ 元素分析 ; C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> として

☆-水)

MS(EI)m/e ; 387(M<sup>+</sup>), 265, 12330 NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm ; 9.45(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.6

7(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.78~8.09(5H, m), 7.50~7.

69(2H, m), 7.34(1H, t, J=8Hz), 7.04~7.20(2H, m),

3.94(3H, s)

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1600, 1577, 1548元素分析 ; C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0.1 H<sub>2</sub>O として

◆-水)

40 MS(EI)m/e ; 357(M<sup>+</sup>), 265, 197NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm ; 9.44(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.6

9(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.78~8.02(4H, m), 7.32~7.

68(7H, m)

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup> ; 1663, 1598, 1548元素分析 ; C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として

ロキシ-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物21)

27

28

【0142】*n*-ブチルアミンに代え4-アミノ-1-ベンジルピペリジンをを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物21を得た(収率97%)。

【0143】融点; 205~206℃ (エタノール-メタノール)

MS(EI)m/e; 454(M<sup>+</sup>), 265, 91, 82

計算値(%) C: 71.35 H: 5.77 N: 12.33

実測値(%) C: 71.38 H: 5.95 N: 12.52

【0144】実施例22

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-N-(チアゾリン-2-イル)-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(化合物22)

【0145】*n*-ブチルアミンに代え2-アミノチアゾリンを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物22を得た(収率71%)。

【0146】融点; >300℃ (キシレン)

計算値(%) C: 58.43 H: 3.92 N: 15.14

実測値(%) C: 58.36 H: 3.64 N: 14.87

【0147】実施例23

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-N-(ピラジン-2-イル)-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(化合物23)

【0148】*n*-ブチルアミンに代え2-アミノピラジンを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物23を得た(収率38%)。

【0149】融点; >300℃ (キシレン)

計算値(%) C: 63.51 H: 3.65 N: 19.49

実測値(%) C: 63.68 H: 3.39 N: 19.19

【0150】実施例24

N-(5-エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(化合物24)

【0151】*n*-ブチルアミンに代え2-アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾールを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物24を得た(収率68%)。

【0152】融点; >298℃ (ジメチルホルムアミド)☆

計算値(%) C: 58.00 H: 3.84 N: 17.80

実測値(%) C: 58.16 H: 3.59 N: 17.58

【0153】実施例25

4-ヒドロキシ-N-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(化合物25)

【0154】*n*-ブチルアミンに代え5-アミノ-2-メトキシピリジンを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物25を得た(収率71%)。

【0155】融点; 285~287℃ (ジメチルホルムアミド)◆

計算値(%) C: 63.76 H: 4.28 N: 14.17

実測値(%) C: 63.71 H: 3.99 N: 14.07

【0156】実施例26

\*NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm; 9.41(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.65(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.94(1H, t, J=7Hz), 7.77~7.90(3H, m), 7.42~7.64(7H, m), 4.42(2H, s), 3.86(2H, d, J=12Hz), 3.42~3.73(1H, m), 3.30(2H, t, J=12Hz), 2.47(2H, d, J=12Hz), 2.07~2.25(2H, m)

\* 元素分析; C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> として

※MS(EI)m/e; 366(M<sup>+</sup>), 347

10 NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm; 9.79(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.64(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.93(1H, t, J=7Hz), 7.75~7.87(3H, m), 7.45~7.58(2H, m), 4.85(2H, t, J=8Hz), 3.78(2H, t, J=8Hz)

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup>; 1701, 1593, 1549

元素分析; C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> S·0.2H<sub>2</sub>O として

★MS(EI)m/e; 359(M<sup>+</sup>), 263

20 NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm; 9.92(1H, s), 9.48(1H, dd, J=8, 2Hz), 9.25(1H, dd, J=3.1Hz), 8.72~8.74(2H, m), 8.74(1H, t, J=7Hz), 7.78~7.88(3H, m), 7.50~7.60(2H, m)

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup>; 1659, 1621, 1520

元素分析; C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> として

☆-水)

30 MS(EI)m/e; 393(M<sup>+</sup>), 265, 263

NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm; 9.46(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.77(1H, dd, J=6, 2Hz), 8.10(1H, t, J=7Hz), 7.78~7.92(3H, m), 7.50~7.58(2H, m), 3.46(2H, q, J=7Hz), 1.67(3H, t, J=7Hz)

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup>; 1660, 1530, 1471

元素分析; C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> S として

40◆アミド-水)

MS(EI)m/e; 388(M<sup>+</sup>), 265, 124

NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm; 9.44(1H, d, J=4Hz), 9.23(1H, brs), 8.71~8.80(2H, m), 7.80~8.01(4H, m), 7.51~7.60(3H, m), 4.34(3H, s),

IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup>; 1661, 1544, 1493

元素分析; C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> ·0.4H<sub>2</sub>O として

50 N-(2-クロロピリジン-5-イル)-4-ヒドロキシ

シ-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物26)

【0157】 n-ブチルアミンに代え5-アミノクロロピリジンをを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物26を得た (収率64%)。

【0158】 融点: 282~283℃ (クロロホルム) MS(EI)m/e; 392(M<sup>+</sup>), 265, 128NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm; 9.69(1H, brs), 9.46(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.88(1H, dd, J=6, 2Hz), 8.72(1H, d, J=6Hz), 8.07(1H, d, J=10Hz), 7.97(1H, t, J=7Hz), 7.82~7.86(3H, m), 7.52~7.57(2H, m) IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup>; 1662, 1542, 1460 元素分析; C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として計算値 (%) C: 61.16 H: 3.34 N: 14.26 実測値 (%) C: 60.98 H: 3.32 N: 14.15

【0159】 実施例274-ヒドロキシ-N-モルフォリノ-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物27)

【0160】 n-ブチルアミンに代えN-アミノモノフォリンを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物27を得た (収率87%)。

【0161】 融点: 263~266℃ (キシレン) NS(E\* 計算値 (%) C: 67.73 H: 4.33 N: 15.03 実測値 (%) C: 67.74 H: 4.27 N: 14.89

【0165】 実施例29

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-N-(3-ピリジルメチル)-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物29)

【0166】 n-ブチルアミンに代え3-アミノメチルピリジンをを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物29を得た (収率65%)。

【0167】 融点: 222~224℃ (キシレン) ※ 計算値 (%) C: 67.73 H: 4.33 N: 15.05 実測値 (%) C: 67.59 H: 4.06 N: 14.84

【0168】 実施例30

N-(4-アミノフェニル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物30)

【0169】 n-ブチルアミンに代えp-フェニレンジアミンを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物30を得た (収率90%)。

計算値 (%) C: 67.73 H: 4.33 N: 15.04 実測値 (%) C: 67.77 H: 4.23 N: 14.76

【0171】 実施例31

4-ヒドロキシ-N-(3-メチルピリジン-4-イル)-2-オキソ-1-フェニル-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物31)

【0172】 n-ブチルアミンに代え4-アミノ-3-メチルピリジンをを用いる以外は実施例1の方法に準じて

計算値 (%) C: 66.45 H: 4.46 N: 14.76 実測値 (%) C: 66.43 H: 4.32 N: 14.79

\*I)m/e; 366(M<sup>+</sup>), 263, 102NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm; 9.42(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.76(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.98(1H, t, J=7Hz), 7.80~7.86(3H, m), 7.48~7.53(2H, m) IR(KBr) cm<sup>-1</sup>; 1618, 1473, 1440, 1113 元素分析; C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として計算値 (%) C: 62.29 H: 4.59 N: 15.29 実測値 (%) C: 62.46 H: 4.80 N: 15.40

【0162】 実施例284-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-N-(4-ピリジルメチル)-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物28)

【0163】 n-ブチルアミンに代え4-アミノメチルピリジンをを用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物28を得た (収率73%)。

【0164】 融点: 232~234℃ (キシレン)

MS(EI)m/e; 372(M<sup>+</sup>), 263, 238, 108 NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ (ppm); 9.42(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.81(1H, d, J=6Hz), 8.69(1H, dd, J=6, 2Hz), 8.17(1H, d, J=6Hz), 7.96(1H, t, J=7Hz), 7.78~7.85(3H, m), 7.48~7.55(2H, m), 5.10(2H, s)

20 IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup>; 1660, 1626, 1535

元素分析; C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として

※MS(EI)m/e; 372(M<sup>+</sup>), 263, 238, 108 NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm; 9.40(1H, dd, J=8, 2Hz), 9.02(1H, s), 8.76~8.83(2H, m), 8.64(1H, dd, J=6, 2Hz), 8.14(1H, t, J=7Hz), 7.92(1H, t, J=7Hz), 7.78~7.86(3H, m), 7.47~7.55(2H, m), 5.02(2H, s)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>; 1658, 1556

30 元素分析; C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として

★【0170】 融点: >300℃ (キシレン)

MS(EI)m/e; 372(M<sup>+</sup>), 108

NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm; 9.44(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.69(1H, dd, J=6, 2Hz), 7.73~7.96(6H, m), 7.53~7.65(4H, m)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>; 1658, 1627, 1563, 1553, 1515

★40 元素分析; C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として

化合物31を得た (収率62%)。

【0173】 融点: 276~279℃ (ジメチルホルムアミド)

MS(EI)m/e; 372(M<sup>+</sup>), 265, 263, 108 IR(KBr錠剤) cm<sup>-1</sup>; 1666, 1594, 1434, 1394

元素分析; C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.4H<sub>2</sub>O として



## 【0174】実施例32

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-N-(2-ピリジル)-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (化合物32)

【0175】2-エトキシカルボニル-N-(2-ピリジル)アセトアミド1.9g (0.0092モル)をN,N-ジメチルアセトアミド40mlに溶解し、60%水素化ナトリウム1.0g (0.025モル)を冷却下加えた。水素の発生が終わった後、参考例1で得られる化合物Va 2.0g (0.0083モル)を徐々に110℃で1時間加熱した。10 反応液を冷却し減圧下溶媒を留去し、酢酸エチル50ml\*

計算値 (%) C: 67.03 H: 3.94 N: 15.63

実測値 (%) C: 67.07 H: 3.85 N: 15.34

## 【0177】参考例1

1-フェニル-2H-ピリド [2,3-d] (1,3) オキサジン-2,4 (1H) -ジオン (化合物Va)

【0178】2-アニリノニコチン酸メチル (J. Org. Chem., 39, 1803 (1974)) 7.0g (0.031モル)を1,2-ジクロロエタン70mlとジオキサソ7mlの混合液に溶解し、60℃で攪拌下にトリクロロメチルクロロホルム 20 メート11ml (0.092モル)を滴下後、さらに3時間還\*

計算値 (%) C: 65.00, H: 3.36, N: 11.66

実測値 (%) C: 65.11, H: 3.22, N: 11.48

IR(KBr錠剤)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1791, 1727, 1584

<sup>1</sup>H-NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.58 (1H, dd, J=5, 2Hz), 8.48 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.51~7.63 (3H, m), 7.33~7.37 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J=8, 5Hz)

MS(m/z): 240 (M), 196, 168

## 【0180】参考例2

3-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2 (1H) -オン (化合物IIa) 30

【0181】マロン酸ジエチル25ml (0.16モル)をN,N-ジメチルアセトアミド25mlに溶解し、60%水素化ナトリウム0.80g (0.020モル)を冷却下加え\*

計算値 (%) : C 65.00, H 4.55, N 9.03

実測値 (%) : C 66.05, H 4.35, N 8.98

IR(KBr錠剤)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1670, 1615, 466

<sup>1</sup>H-NMR( $\text{CF}_3\text{COOD}$ )  $\delta$  (ppm): 8.48 (1H, dd, J=4, 2Hz), 8.46 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.38~7.56 (3H, m), 7.32 (1H, dd, J=8, 4Hz), 7.21~7.26 (2H, m), 4.32 (2H, q, J=7Hz), 1.28 (3H, t, J=7Hz)

MS(m/z): 310 (M), 263, 77

## 【0183】参考例3

4-ヒドロキシ-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2 (1H) -オン (化合物IXa) ☆

計算値 (%) C: 69.52 H: 4.33 N: 11.58

実測値 (%) C: 69.28 H: 3.99 N: 11.53

IR(KBr錠剤)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1680, 1641, 1615

<sup>1</sup>H-NMR( $\text{CF}_3\text{COOD}$ )  $\delta$  (ppm): 11.79 (1H, brs), 8.40 (1

\*と水50mlを加え生じた結晶を濾取して乾燥させた。ジメチルホルムアミドで再結晶することにより化合物32を淡黄色結晶として0.88g (30%) 得た。

【0176】融点: >300℃ (ジメチルホルムアミド)

MS(EI)m/e; 358 (M), 263, 94

NMR( $\text{CF}_3\text{COOD}$ )  $\delta$  (ppm); 9.46 (1H, dd, J=8, 2Hz), 8.77 (1H, d, J=6Hz), 8.55~8.65 (2H, m), 7.98~8.06 (2H, m), 7.81~7.92 (4H, m), 7.52~7.58 (2H, m)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1652, 1520, 1491, 1436

元素分析;  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$  として

※流した。やや冷却した後活性炭0.25gを添加し、窒素気流下にさらに30分還流した。室温まで冷却し、濾過濃縮することにより析出した結晶を塩化メチレン-イソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物Vaを無色結晶として6.5g (87%) 得た。

【0179】融点: 196~198℃

元素分析;  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$  として

★た。水素の発生が終わった後、参考例1で得られる化合物Va 4.0g (0.017モル)を加え、徐々に加温し、150℃で2.5時間加熱した。反応溶液を冷却し、酢酸エチル100mlを加え、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を水100mlに溶解し、濃塩酸で酸性にして析出した結晶を濾取した。結晶を水で洗浄、減圧乾燥したのちイソプロピルアルコール-エタノールから再結晶することにより化合物IIaを無色結晶として4.3g (88%) 得た。

【0182】融点: 247~252℃

元素分析;  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$  として

☆【0184】参考例2で得られる化合物IIa 2g (0.068モル)を2規程水酸化ナトリウム溶液70mlに加え1時間加熱還流した。冷却後、2規定塩酸を加え中和し、析出した結晶を濾取した。結晶を乾燥後ジメチルスルホキシド-水で再結晶することにより化合物IXaを1.4g (86%) 得た。

【0185】融点: 300℃

元素分析;  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

H, dd, J=4, 2Hz), 8.26 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.37~7.53 (3H, m), 7.18~7.28 (3H, m), 5.95 (1H, s)

33

MS(m/z): 238 (M<sup>+</sup>), 237, 195, 77

## 【0186】製剤例1 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作成する。

化合物1	50mg
乳糖	60mg
馬鈴薯でんぶん	30mg
ポリビニルアルコール	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
タール色素	微量

## 【0187】製剤例2 散剤

常法により、次の組成からなる散剤を作成する。

化合物2	50mg
乳糖	300mg

## 【0188】製剤例3 シロップ剤

常法により、次の組成からなるシロップ剤を作成する。

化合物1	50mg
------	------

34

精製白糖	30g
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	40mg
p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	10mg
ストロベリーフレーバー	0.1cc

これに水を加えて、全量100ccとする。

## 【0189】製剤例4 シロップ剤

常法により、次の組成からなるシロップ剤を作成する。

化合物2	50mg
精製白糖	30g
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	40mg
p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	10mg
ストロベリーフレーバー	0.1cc

これに水を加えて、全量100ccとする。

## 【0190】

【発明の効果】本発明により、優れた抗炎症作用を示す新規ナフチリジン誘導体が提供される。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**